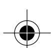
# Глава 3

## Что наша жизнь, или моделирование в диапазоне 1,3 эВ

Любые живые организмы имеют характерную особенность приспособления и адаптации к окружающей среде. Эти процессы протекают в чрезвычайно узком энергетическом диапазоне: между 11,5 и 12,56 электрон-вольт (эВ), в котором протекают все без исключения биологические процессы. Феномен приспособления биологических объектов обеспечивает выработку строго определенных типов контакта со средой. Все ненужные контакты исключаются.




Подобные свойства характерны только для динамических структур, способных обеспечивать устойчивость пространственно-кинетической стабильности. В этом заключается глубокий биологический смысл функционального обеспечения распределения и управления внутри организма и взаимодействия с внешней средой. У.Р. Эшби подчеркивал [7], что, несмотря на воздействия многочисленных возмущающих факторов, организм не допускает отклонений от некоего заданного природой оптимума. Это и есть выражение параметрической изоляции и автономии организма, которое достигается за счет использования систем управления и устойчивости на разных морфо-функциональных уровнях биосистем. Поэтому основным принципом анализа биологических объектов является выяснение причин и условий развития динамических структур, управления и обеспечения устойчивости [4].

### Устойчивость по Ляпунову и надежность живых систем

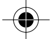
Многочисленные попытки описания принципов управления или регулирования в живых системах до настоящего времени не увенчались успехом. Они сводились к абстрактно-логическому описанию этих процессов, или заканчивались попытками использования традиционных основ теории автоматического регулирования линейных систем. Системы автоматического регулирования представляют собой в большинстве

случаев весьма сложные устройства, состоящие из объекта регулирования и регулятора [4, 7, 17]. Назначение регулятора сводится к тому, чтобы отслеживать осцилляторные или колебательные процессы в биосистеме и непрерывно поддерживать в объекте регулирования некоторое установившееся состояние или же состояние, изменяющееся по заданному закону. Следовательно, процесс регулирования заключается в том, что регулятор препятствует всяким отклонениям осцилляторных режимов выше установленных пределов этого состояния, возникающим в объекте регулирования биосистемы в результате каких-либо нарушений ее работы. Со средины XX века интенсивно развиваются исследования по развитию классических математических методов в системах автоматического регулирования в нелинейных системах [2, 8] на основе учения А.М.Ляпунова [4] и его приложения к биомедицине [8].

Одной из основных задач теории автоматического регулирования является изучение протекания процесса регулирования во времени. Оно проводится средствами математического анализа на следующей основе. Каждой системе автоматического регулирования соответствует определенная система дифференциальных уравнений [4] вида:



$$\frac{dX_k}{dt} = X_k(x_1,\ldots,x_n) \quad (k = 1,\ldots,n). \tag{3.1}$$



Здесь $x_1$, ..., $x_n$ – переменные, описывающие состояние системы, а $X_k$ – неизвестные функции этих переменных, определенные в некоторой фиксированной области $G$ пространства переменных $x_1$, ..., $x_n$. Это пространство называют фазовым пространством. Мы будем обозначать его через $E_n$ для фазовых пространств биосистем. Рассмотрим фазовую динамику потребления живым организмом кислорода, основываясь на постулате, вытекающем из формулы (3.1).

**NB!** Энергия электронного возбуждения не может освобождаться ни хаотично, ни монотонно, а лишь в разной степени упорядоченности во времени и фазовом пространстве.

Эти процессы носят естественный колебательный характер в невозмущенном режиме. Процессы, проходящие с участием и постоянным притоком *активных форм кислорода* (*АФК*) и выделением продуктов реакции Мэйяра, непрерывно протекают в организме. Они носят характер сложных гармонических колебаний с тенденциями к затуханию (при ограничении энергетических возможностей) или возрастанию (при росте энергообеспечения), но они всегда находятся в фазовых пространствах автоматического регулирования нелинейных систем А.М.Ляпунова, что иллюстрируется примером (рис. 3.1 ) реакций Белоусова-Жаботинского [18].

Изучено влияние на характер фазовых процессов классических антиоксидантов, например, аскорбата. В условиях, когда выраженные колебания излучения в системе не возникают, аскорбат в ничтожной концентрации (1мкМ) способствует их появлению и вплоть до концентрации 100 мкМ резко усиливает общую интенсивность излучения и амплитуду колебаний, то есть он ведет себя как типичный прооксидант (рис. 3.2). В концентрации 1 мМ аскорбат выступает в роли антиоксиданта, существенно удлиняя лаг-фазу процесса. Интенсивность излучения возрастает и до максимальных величин, когда он частично расходуется. Такие явления характерны для цепных процессов [8, 9, 19].

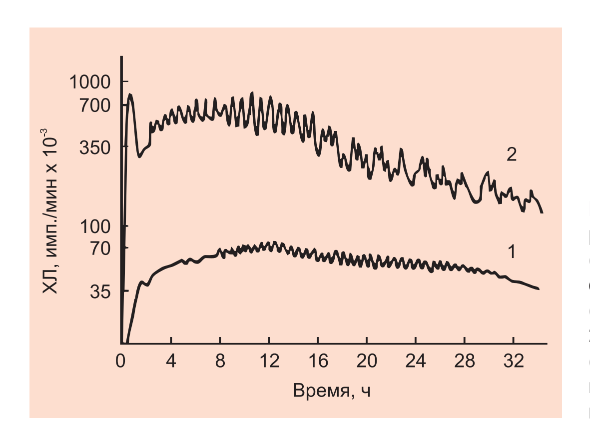
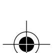
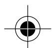



Рис. 3.1. Нелинейная кинетика развития хемилюминесценции (ХЛ) в различных реакционных системах: 1 – (глюкоза–глицин (60 мМ, 60 мМ; 20 мл; pH 11,0); 2 – метилглиоксаль–глицин (10 мМ, 30 мМ; 20 мл; pH 10,6), как пример осцилляторной регуляции





Фазовые переходы и колебательные процессы с участием *АФК* протекают и на уровне целых клеток и тканей. В культурах гранулоцитов, где *АФК* генерируется NADPH-оксидазами, вся совокупность этих ферментов «включается» строго на 20 с, а в следующие 20 с они выполняет другие функции. Авторы [18, 19, 22] обнаружили, что колебательные режимы излучения фотонов характерны не только для отдельных клеток, но и для суспензий нейтрофилов, и даже для цельной неразведенной крови, к которой добавляется люцигенин — индикатор генерации в ней супероксидного радикала (рис. 3.2). Наблюдаемые колебания носят многоуровневый характер, а периоды их колебаний лежат в диапазоне от десятков минут до их долей.

Колебательный характер как регуляторных, так и исполнительных биохимических и физиологических процессов отражает принцип саморегуляции и управления. Доказано, что внутриклеточная сигнализация, осуществляемая одним из самых важных биорегуляторов — кальцием, обусловлена не столько изменением его концентрации в цитоплазме, сколько частотой осцилляций его внутриклеточной кон-

центрации, то есть это те механизмы, через которые действуют многие лекарственные средства. Эти открытия требуют пересмотра представлений о механизмах биорегуляции. Если при изучении регуляторных процессов клетки ранее принимали во внимание лишь значения входного сигнала, то теперь при построении модели мы должны учитывать, что основная информация заключена в колебательном характере изменения параметров, в амплитудных, частотных и фазовых модуляциях динамических процессов в биосистемах.

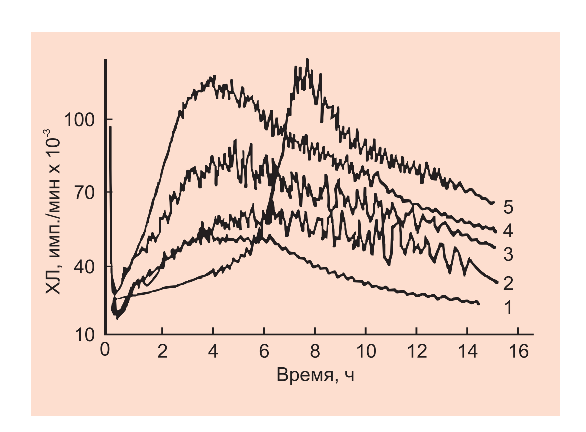
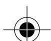
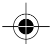



Рис 3.2. Многофазовые регуляторные процессы. Влияние аскорбиновой кислоты на хемилюминесценцию (ХЛ) в системе глюкоза–глицин (60 Мм, 60 Мм; 10 МЛ; РН 11,0): 1 –контроль; 2 – 1,0 МКм аскорбата; 3 – 10 мкМ аскорбата; 4 – 100мкМ аскорбата; 5 – 1000 мкМ аскорбата

Не углубляясь в интимные механизмы процессов активации специфических молекулярных акцепторов с участим *АФК*, крайне неспецифичных с химической точки зрения агентов, порождаемые ими процессы представляют хороший пример саморегулирования в больших *нелинейных системах*. Они хорошо описываются в рамках математического моделирования как для *невозмущенных* состояний, так и для случаев *возмущающих воздействий*. Рассмотрим их в рамках учения А.М. Ляпунова [4] в приложении к большим системам, а также в условиях действия на них фармакологических агентов.

## Фармакологическое управление в биосистемах

Достаточно простые формально-логические построения позволяют по иному осмысливать получаемые экспериментальные данные и не выстраивать их в линеечку выводов от 0 до ∞, а на основе комбинаторных преобразований, теории автоматического регулирования и анализа процессов регулирования в нелинейных системах оптимизировать требования к строгости научных результатов. В конечном итоге, единство содержания научных знаний, как и их различие — есть

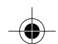
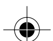
суть поиска истины, а в нашем случае – оптимизации процессов фармакологического управления в системах организма.

В пространстве $E_n$ уравнения (3.1) определяют компоненты $X_k$ вектора скорости $v$ движения некоторой точки $M$, называемой изображающей точкой. С физической точки зрения это уравнение следует рассматривать как математическую форму записи тех законов, которым подчиняются регулируемые системы. Свойства и особенности этих законов полностью или приближенно, но с достаточной точностью, отражаются характером функций $X_k$ $(x_1, ..., x_n)$. Область $G$ определения функций $X_k$ $(x_1, ..., x_n)$ есть та часть пространства $E_n$, на которую распространяется действие указанных физических законов.

Пусть величины $x_{10}, ..., x_{n0}$ обозначают начальные значения переменных $x_1, ..., x_n$. Они однозначно определяют исходное состояние системы регулирования при $t = 0$. Каждой системе начальных значений $x_{10}, ..., x_{n0}$ соответствует решение

$$X_k = X_k(t, x_{10}, ..., x_{n0}) \tag{3.2}$$

уравнений (3.1). Предполагается, что такое решение существует при всех значениях времени $t > 0$ и является единственным.

В дальнейшем удобно иметь дело с уравнениями, полученными из (3.1) путем преобразования переменных по формулам:

$$X_k = X^*_k + Y_k \quad (k = 1, ..., n). \tag{3.3}$$

По терминологии Ляпунова, уравнения, полученные после такого преобразования, называются уравнениями возмущенного движения. Они имеют вид:

$$\frac{dY_k}{dt} = Y_k \quad (k = 1,...,n), \tag{3.4}$$

где: $Y_k(y_1, ..., y_n) = X_k(x^*_1 + y_1, ..., x^*_n + y_n) \quad (k = 1, ..., n).$ (3.5)

Формула (3.3) определяет преобразование переноса начала координат в точку с координатами $x_1^*, ..., x_n^*$. Вследствие этого очевидному решению уравнений (3.1) соответствует очевидное решение

$$y^*_1 = 0, ..., y^*_n = 0. \tag{3.6}$$

По терминологии Ляпунова [4], это решение следует называть невозмущенным движением регулируемой системы, если биосистема находится в покое. Однако для живых систем состояние даже не абсолютного покоя (*а это смерть*), а относительного невозможно без внешних и внутренних воздействий или возмущений.

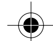
Пусть при $t = 0$ переменные $y_1, ..., y_n$ принимают начальные зна-

чения $y_{10}$, ..., $y_{n0}$, из которых, по крайней мере, одно не равно нулю; эти значения называются *возмущениями*. Каждой заданной системе таких возмущений отвечает однозначное и непрерывное решение

$$y_k = y_k(y_{10}, \ldots, y_{n0}t) \qquad (k = 1, \ldots, n) \tag{3.7}$$

Это решение называется *возмущенным движением* системы автоматического регулирования [4, 8]. Если бы мы знали все решения (3.7), то нам были бы известны все возмущения движения системы. Но в общем случае получить эти решения практически не представляется возможным, что усложняет задачу о рациональном выборе параметров регулятора. Поэтому здесь нужно качественное исследование, позволяющее обозреть все семейство возмущенных движений (3.7) и, не прибегая к интегрированию, выяснить, стремятся ли эти движения при $t \to \infty$ к невозмущенному движению (3.6) независимо от начальных значений $y_{10}$, ..., $y_{n0}$.

Учение Ляпунова [4] об устойчивости движения позволяет судить об интересующих нас свойствах возмущенных движений, не прибегая, в конечном счете, к интегрированию уравнений (3.7), и указывает путь к рациональному конструированию регуляторов.




Если окажется, что при определенной настройке регулятора решение (3.6) будет устойчивым, то это будет означать, что регулируемая система сама, без постороннего вмешательства, изберет тот режим невозмущенного движения, который этому решению соответствует. Если же решение (3.7) будет неустойчивым, то такой установившийся режим окажется физически невозможным.

Таким образом, определение устойчивости движения (3.7), данное А.М. Ляпуновым, получает большое прикладное значение при изучении важных вопросов современной техники [2, 4, 8], но в не меньшей степени – биологии, медицины и фармакологии, поскольку все биопроцессы имеют нестационарный, колебательный характер, включая эффекты фармакологических средств и ксенобиотиков. Проиллюстрируем последнее положение еще одним нашим примером.

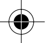
Ранее нами было доказано [2], что нейролептики обладают способностью повышать управляющие и сдерживающие влияния миндалевидного комплекса в отношении заднего гипоталамуса и ростромедиальных ядер таламуса в отношении ретикулярной формации среднего мозга. Эти регулирующие воздействия, в соответствии с теоремой А.М.Ляпунова, отображаются следующим соотношением:

$$y_n = \left[\frac{1/P}{\tau(dy_n/dt)+1}\right] y_0 . \tag{3.8}$$

В уравнении (3.8) $1/P$ является показателем передаточной функции системы, косвенно отображающим уровень возбудимости анализируемой структуры, $y_n$ – выходная характеристика системы, $y_0$ – входной сигнал.

Экспериментальная проверка полученных соотношений позволила в дальнейшем подтвердить, что трифтазин, этаперазин, левомепромазин и пропазин в широком диапазоне доз (0,5–10 мг/кг) обеспечивают возрастание передаточной функции в направлении миндалины → гипоталамус и ее снижение в направлении гипоталамус → миндалины. Антидепрессанты не изменяют передаточной функции системы миндалины → гипоталамус, резко повышая ее в направлении гипоталамус → миндалины [2].

Бензодиазепиновые транквилизаторы (диазепам, феназепам) резко усиливают передаточные функции в системе ядер септальной перегородки → гипоталамуса → миндалин. Теперь становится очевидным, как на медиаторном и молекулярном уровне осуществляется этот процесс. Изменения глюкокортикоидного и гипоталамо-гипофизарно-адреналового баланса приводит к доминированию тревоги и страха (роль миндалин), либо мощных эмоций, агрессии и ярости (роль гипоталамуса). Усиливая роль ядер гипоталамуса и прозрачной перегородки в отношении амигдалярных ядер, диазепам подавляет анксиогенные влияния последних. Менее выраженным, но аналогичным действием обладают антидепрессанты, а противоположным влиянием в этой системе регуляции обладают нейролептики.



Исходя из основополагающих постулатов, включающих (из учения А.М. Ляпунова) нелинейности и нестационарности биосистем, для которых фармакологическое воздействие является возмущающим фактором, необходимо рассмотреть и определить фармакологию как науку об управлении в организме.

**NB!** Фармакология – наука о регулировании нарушенных функций организма с помощью лекарственных средств.

На основании многочисленных исследований в эксперименте и в клинических исследованиях нами были обнаружены эффекты психорегулирующего действия в лимбической системе лекарственных препаратов, не относящихся к психотропным средствам (пропранолол, оротат калия и др.) [2, 3].

В дальнейшем эти препараты вошли в клинику как средства комплексной терапии острых делириозных состояний. С другой стороны, это дало импульс для работы с химиками-синтетиками по направленному конструированию психотропных средств на основе пиримидинов. Некоторые из них нашли свое место в клинической практике в каче-

стве достаточно надежных регуляторов и корректоров нарушенных функций организма.

## Циклотронные окна в иные миры

Классики-естествоиспытатели выстроили для нас картину мира, в фундамент и стены которой положены принципы *структурной организации* и сопряженные с ними *функциональные отношения*. Эти модели мироздания достаточно хорошо описываются в рамках математических моделей третьего порядка с очевидностью 1 + 1 = 2.

Но, увы, эта очевидность стала совсем не очевидной уже с первой половины XIX столетия, когда наш соотечественник Н.И. Лобачевский в 1826 г. опроверг незыблемый с III века до Рождества Христова пятый постулат Евклида, согласно которому через точку, лежащую вне прямой, проходит единственная прямая, не пересекающая исходную.

Возможно, в тот момент, когда начал свои работы Н. Лобачевский, крайне секретный сейф Творца чуть приоткрылся, и он увидел существование неевклидовой геометрии. Н. Лобачевский с легкостью доказал, что сумма углов треугольника может быть меньше π, а всякое число равно нулю и 1 = 2 или, по крайней мере, 1 + 1 > 2. В те годы школяров пороли розгами и за меньшие издевательства над математикой. Но когда Н. Лобачевский предложил заменить пятый постулат Евклида аксиомой о том, что через точку, лежащую вне прямой, проходят, по крайней мере, две прямые, не пересекающие исходную, возмущению приверженцев классической математики уже не было предела.




Аксиома Н. Лобачевского казалась виртуальной до 1868 г., когда через 40 лет после ее появления Бельтрами показал, что новая геометрия выполняется на поверхностях с постоянной отрицательной кривизной. Ф. Клейн предложил свою модель: в качестве плоскости — внутренность круга с хордами в виде прямых. Модель строилась как элемент классической геометрии, что определяло геометрию Лобачевского непротиворечащей классике Евклида.

Построение биологических моделей первого и второго порядка — это область Евклидовой геометрии, коль скоро мы стараемся представить материал в графиках, диаграммах, гистограммах и таблицах. Эти модели казались нам правильными, логичными и очевидными. Однако сегодня многие добротные модельные построения, выполненные в пространстве евклидовой геометрии, не удовлетворяют нас своими выводами и экстраполяционными возможностями. Моделирование же на уровне атомов и элементарных частиц потребует иных представлений, а главное — понимания процессов в рамках геометрии Н. Лоба-

чевского. В этом случае в силу вступают и иные принципы аналогий, *аналогий взаимоотношений*.

В 1985 г. было показано, что одновременное применение слабых постоянных и низкочастотных переменных магнитных полей, сравнимых по величине с естественным геомагнитным полем (~$10^{-5}$ Тл), может оказывать заметное действие на нервную ткань, проявляющееся в кратковременном изменении концентрации свободных ионов кальция во внутри- и внеклеточных средах [10, 12, 16, 24]. Оказалось, что максимальный эффект возникал при известной в атомной физике, так называемой, «циклотронной» частоте переменного поля

$$\omega_c = qB_0/2\pi m, \tag{3.9}$$

где $B_0$ – величина действующего постоянного магнитного поля, а $q$ и $m$ – заряд и масса свободного иона кальция. В этих работах была выявлена не только способность столь слабых полей вызывать заметные эффекты, но и возможность для экспериментатора оказывать прицельное действие этих полей на группы тех или иных ионов в биосистеме, настраивая частоту ω переменного поля путем изменения величины $B_0$ одновременно действующего постоянного поля так, чтобы эта частота стала циклотронной частотой $\omega_c$ для выбранных ионов.




В той или иной степени подобные эффекты возникали также и на гармониках циклотронной частоты – так называемые «частотные окна». При монотонном увеличении амплитуды переменного поля выраженность эффектов вела себя довольно странно: то увеличивалась, то попеременно ослаблялась – так называемые «амплитудные окна». Были также выявлены подобные эффекты, когда вместо низкочастотного переменного поля использовалось высокочастотное поле радиодиапазона, модулированное теми же низкими частотами при той же низкочастотной циклотронной частоте модуляции переменного поля [21, 23]. Все это открыло новые перспективы в магнитобиологии.

Эти замечательные результаты были подтверждены опытами на разных объектах и на некоторых иных биологически активных ионах. Так, поля с циклотронной частотой ионов калия усиливали клеточную пролиферацию и ускоряли регенерацию, циклотронная частота ионов лития влияла на условно-рефлекторное поведение крыс [10, 11, 21, 23]. Проф. М.Н. Жадиным и его сотрудниками было показано, что циклотронная частота ионов кальция усиливала двигательную активность крыс, а циклотронная частота ионов магния ослабляла ее; эти результаты объяснялись конкурентными отношениями ионов кальция

и магния в их захвате центрами связывания кальцийсвязывающих белков [23].

Однако в подавляющем большинстве разнообразных исследований наиболее действенными оказывались поля с циклотронной частотой ионов свободного кальция, ибо эти ионы, являясь вторичными мессенджерами, осуществляют внутриклеточную сигнализацию от мембранных рецепторов к биохимическим эффекторным механизмам разных типов клеток, обеспечивая естественные реакции этих клеток в нужный момент и в нужном месте. Разнообразную информацию о биологическом действии магнитных полей можно найти в обзоре проф. М.Н. Жадина [21]. К сожалению, механизмы данных эффектов до сих пор недостаточно изучены.

**NB!** Допущение [10] существования природного циклотронного ускорения на клеточном уровне казалось абсолютно непригодным, ибо при комнатной температуре размеры такого циклотрона должны были бы измеряться несколькими метрами, а предположение о параметрическом резонансе полностью противоречило законам механики и электродинамики. Требовалась новая теория.




Новая теория [24], рассматривавшая влияние магнитных полей на тепловое движение иона, связанного в биологических макромолекулах, например в кальцийсвязывающих белках, была свободна от некоторых из этих недостатков.

В основу данной теории положены следующие рассуждения. Так, для упрощения в дальнейшем предлагается изначально учитывать только проекцию

$$F(t) = \sum C(\omega_k)\cos \omega_k t \tag{3.10}$$

Если принять, что фаза угла равна нулю, а угол между радиальной координатой $r$ иона обозначить через $\varphi$, то в этих условиях инерционные силы системы (центробежные силы, силы Кориолиса и инерционные) становятся причиной неустойчивости поворота системы координат дополнительно ко всем перечисленным силам. Но так как силы Кориолиса равны и направлены противоположно силам Лоренца, можно сказать, что

$$\frac{d^2r}{dr^2} + \gamma\frac{dr}{dt} + \left[\omega_0^2 - \left(\frac{d\varphi_0}{dt} + \frac{d\varphi}{dt}\right)^2\right] r = F(t)\cos(\varphi_0 + \varphi), \tag{3.11}$$

$$\frac{d^2\varphi}{dt^2} + \gamma\frac{d\varphi}{dt} = 2\beta\Omega_L \cdot \Omega\sin\Omega t\,. \tag{3.12}$$

Правая часть уравнения (3.11) является проекцией $F(t)$ (см. уравнение (1.10)) на радиус $r$, который составляет угол $\varphi_0 + \varphi$, определяемый уравнением

$$\frac{d\varphi_0}{dt} = \Omega_L(1 + \beta\cos\Omega t)$$

и уравнением (3.12) при движении по оси $x$. Известно, что большие значения частоты $\omega_0$ кинетической энергии угловой осцилляции $\varphi(t)$ ионов пренебрежимо малы. Поэтому в уравнении (3.12) тепловой составляющей силы $F(t)$ можно пренебречь. Сделав соответствующие преобразования и подстановки, получим

$$b = \beta\frac{\Omega_L}{\Omega}, \qquad (3.13)$$

где $$\beta = \frac{B_1}{B_0}. \qquad (3.14)$$

Тогда решения уравнения (3.12) будет представлять собой

$$\varphi(t) = -2b\cdot\sin\Omega t + \mathrm{const}$$

и

$$\varphi_0 + \varphi = \Omega_L t - b\cdot\sin\Omega t \qquad (3.15)$$

Уравнение (3.11) может быть преобразовано с учетом уравнений (3.10) и (3.14), а также с учетом того, что частоты множественных гармонических осцилляций определяются функциями Бесселя. При выполнении преобразований и с целью упрощения авторы [21, 22] считали, что спектр движущей силы подобен так называемому «белому шуму». Конечно, это допущение возможно только для определенного ряда близлежащих пиков, но это также соответствует большому ряду пиков, покрывающих широкую часть спектра. Более того, спектр имеет непрерывную форму, то есть необходима точка этого спектра, где резонансный пик осцилляции поворачивается. Спектр может изменяться под воздействием состояния макромолекулы и общих условий эксперимента. Эти факторы могут служить причиной изменчивости переменных в оценке резонансных пиков, наблюдаемых в реальности.

В целом энергия существующих резонансных пиков равна

$$E_r(\Delta\omega) = \sum_{n=0}^{x} \frac{\overline{E}_n}{\left\{\left[\omega_m^2 - (\omega_0 + \Delta\omega)^2\right]^2 + \gamma^2(\omega_0 + \Delta\omega)^2\right\}^{1/2}}. \qquad (3.16)$$

Эти резонансные пики обеспечивают частотные окна в интенсивности биологических эффектов при повышении частоты переменных магнитных полей (рис. 3.3).

**NB!** Множественные расщепления естественной частоты являются причиной эффекта «частотных окон» (рис. 3.4). Для них были получены соответствующие уравнения. Модель Либоффа [10] была первой попыткой описать появление частотных окон. Он предполагал, что сочетание постоянных и переменных магнитных полей обеспечивает проникновение ионов свободного $Ca^{2+}$ через мембранные ионные каналы от экстра- до внутримолекулярных средств с помощью ICR.

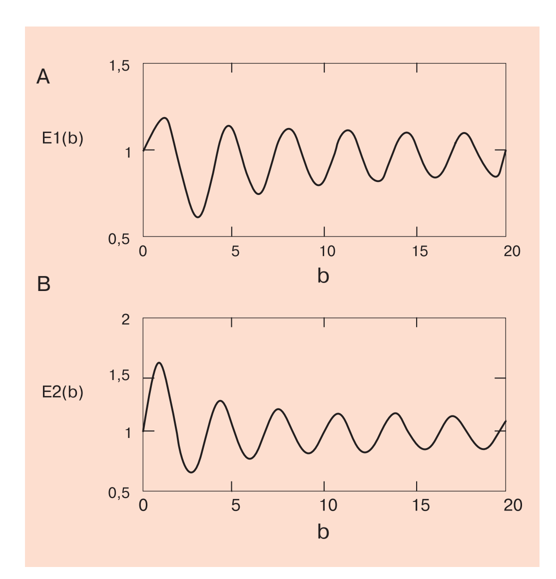
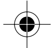



Рис. 3.3. Амплитудные окна при изменениях тепловой энергии в ионе внутри макромолекулы при комбинированном воздействии постоянных и переменных магнитных полей. По оси ординат: средняя кинетическая энергия теплового движения иона, нормализованная на первоначальную энергию без воздействия переменных магнитных полей в относительных единицах. По оси абсцисс: безразмерный параметр *b*, определяемый из уравнений (3.9) и (3.13). А: частота Лармора $\Omega = \Omega_L$ на переменном магнитном поле. В: частота циклотрона $\Omega = 2\Omega_L$ переменного магнитного поля

Предлагаемая авторами [21] модель имеет коэффициент влажности γ. Половина ширины резонансного пика равна коэффициенту влажности γ и одинакова для всех резонансных пиков. Все вычисления полностью оправданы для взаимодействий и $\gamma \ll \Omega_L$ и $\gamma \ll \Omega$. Для иона $Ca^{2+}$ и постоянных магнитных полей около 0,5 мкТ, частота Лармора $\Omega_L$ примерно равна 1200 рад/с, тогда как геомагнитное поле $B_0 \approx 50$ мкТ, это около 120 рад/с. В этом случае значение $\gamma \approx 120$ рад/с, что является весьма малой величиной. Однако известно, что коэффициент влажности γ внутри макромолекулы имеет существенно более низкую величину в соответствии с защитой от проникновения маленьких молекул воды. Новейшая квантовая теория электродинамики электролитических решений [9] показала существование когерентных компонент внутри водных растворов с очень низкой вязкостью, которые могут проникать внутрь макромолекул. Теория [9] имеет подтверждение для $\gamma \approx 100$ рад/с, а также для более сильных постоянных полей около 0,5 мкТ с $\Omega_L \approx 1200$ рад/с и резо-

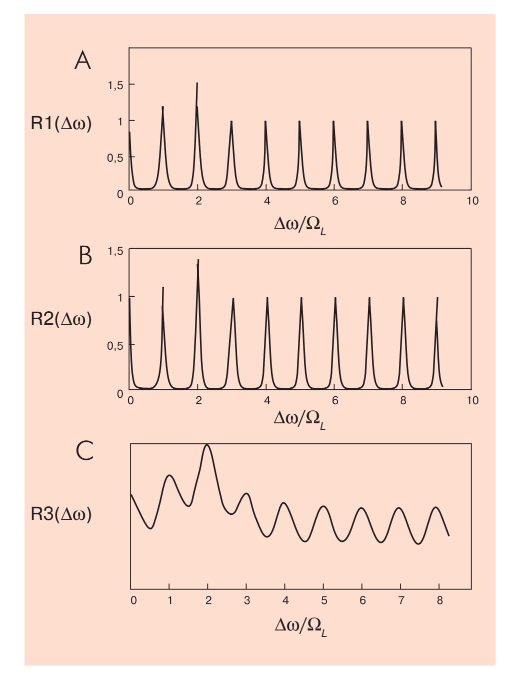
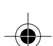



Рис. 3.4. Частотные окна в изменениях тепловой энергии в ионах внутри макромолекулы при комбинированном воздействии постоянных и переменных магнитных полей. По оси ординат: резонансные пики тепловой энергии движения иона, нормализованные на первоначальную энергию без воздействия переменных магнитных полей в относительных единицах. По оси абсцисс: безразмерный частотный сдвиг $\Delta\omega/\Omega_L$.
А: частотные окна , вычисленные по уравнению (3.16) для максимальной энергии пика частоты Лармора ($E1_{max}$ = 1,18 на b = 1,32 для $\Omega = \Omega_L$ соответственно его первоначальному значению на b = 0) для сильных полей с $\Omega_L$ = 1200 рад/с. B: частотные окна, вычисленные по уравнению (3.16) для максимальной энергии пиков частоты циклотрона ($E2_{max}$ = 1,60 на b = 0,925 для $\Omega = \Omega_C$ в соответствии с первоначальным значением на b = 0) для сильных полей с $\Omega_L$ = 1200 рад/с. C: частотные окна вычислены по уравнению (3.16) для максимальной энергии пика на частоте циклотрона ($E2_{max}$ = 1,60 на b = 0,925 для $\Omega = \Omega_C$ в соответствии с первоначальным значением на b = 0) для слабых полей с $\Omega_L$ = 120 рад/с

нансные пики в ионной осцилляции должны быть достаточно узкими. Однако для слабых полей эта теория не будет подходящей.

Дальнейшая разработка этой теории показала ее способность объяснить эффекты действия радиочастотного излучения, модулированного низкими частотами, в сочетании с постоянным магнитным полем, а также понять механизмы возникновения частотных и амплитудных окон [21] без допущений действия как циклотронного, так и параметрического резонансов. Однако в этих работах было обосновано и четко оговорено, что рассматриваемые эффекты могут возникать только при очень низкой вязкости в микрообъемах жидких биологических сред. Об этом же свидетельствовали и необычайно узкие экспериментальные резонансные пики, наблюдавшиеся во всех опытах со слабыми магнитными полями.

В 90-х годах был обнаружен эффект действия сверхслабого переменного магнитного поля ($10^{-8}$ Тл), сочетавшегося со слабым постоянным магнитным полем ($10^{-5}$ Тл), на проводимость водного раствора аминокислот [24]. Этот эффект, впоследствии получивший в зару-




бежной литературе название *Zhadin effect*, наблюдался лишь при циклотронной частоте, соответствовавшей аминокислотному иону, исчезая при увеличении амплитуды переменного поля до уровня ~$10^{-7}$ Тл. Независимое воспроизведение указанных опытов, выполненное в других научных организациях – в Италии в широко известном Институте ядерной физики им. Энрико Ферми [9, 21] и в Германии в Мюнхенском университете [11], полностью подтвердило вышеописанные результаты.

Что же касается вышеупомянутого вывода о низкой вязкости в микрообъемах водных растворов, то он нашел свое подтверждение в новейшей квантово-электродинамической теории водной среды, разработанной в итальянском Институте ядерной физики [12, 18]. Эта теория выявила дискретное строение воды, образующейся, как было показано, двумя составляющими – *когерентной* составляющей, заключенной в сферы диаметром около 0,1 мкм, и окружающей их *некогерентной* составляющей. Согласно выполненным теоретическим оценкам, вязкость когерентной составляющей воды оказалась существенно более низкой, чем средняя вязкость воды. Эта теория объяснила многие давние загадки физической химии воды и впервые теоретически вывела все экспериментальные физические константы водной среды. Недавняя работа [22] явилась шагом вперед от квантовой электродинамики чисто водной среды к физике водных растворов. Все эти данные позволили по-новому взглянуть на магнитобиологию слабых и сверхслабых комбинированных полей, что открыло новые перспективы в их использовании для решения фундаментальных биомедицинских задач в фармакологии и в терапевтическом применении указанных полей в практической медицине.




## Аналогии лиганд-рецепторных взаимоотношений

Как мы уже подчеркивали, в современной науке основной принцип моделирования основан на *аналогиях*, которые можно назвать *структурно-функциональными* и *функционально-структурными* (см. гл. 2). Первый вариант мы рассмотрели в приложении биомоделей первого и второго порядков. По сути, мы из прототипа вычленяем какой-то элемент или функцию, воспроизводим это на животном, формируем альтернативную или математическую модель и сравниваем с оригиналом. В идеале делаем вывод о полной аналогии модели и прототипа. Слишком легко, не правда ли?

При экстраполяции результатов исследования на животных в отношении человека использовался принцип простой аналогии, что не

всегда было корректным. Один из крупнейших врачей и философов средневековья, Абу Али Ибн-Сина (Авиценна), в своей «Логике» жестко критиковал умозаключения по абстрактной, далекой от реалий аналогии (см. гл. 1), в нашем понимании — экстраполяцию с животных на человека. Его аргументация заслуживает внимания и с современной точки зрения: «это (*заключение по аналогии*) не всегда является необходимым потому, что утверждение по сходству может противоречить утверждению по другому сходству, так как есть много вещей, которые в одном отношении схожи, а в тысяче других отношений — различны. В отношении одного из них суждение будет правильным или может быть правильным, а в отношении другого неправильным». Мудрые слова.

Второй вариант, то есть функционально-структурные аналогии, можно охарактеризовать как *аналогию взаимоотношений*. Если с модели на прототип переносится любое отношение переменных единиц, то мы имеем дело уже с чистой аналогией взаимоотношений, которые лишь в некоторых случаях можно описать математическими моделями третьего порядка. А почему не во всех случаях?



**NB!** При использовании аналогий взаимоотношений само понятие изоморфизма структур модели и прототипа отодвигается на второй план. Аналогия установления изоморфизма становится не предпосылкой, а результатом вывода.



Мы специально выделили аспект моделирования *четвертого порядка*. Кому-то это покажется спорным, но, тем не менее, нельзя не согласиться, что на этом уровне вступают в силу такие представления, которые *отрицают законы неадекватности, принципы изоморфизма*. К ним мало приложимы постулаты и теоремы классической физики, математики и термодинамики макроскопических систем.

Перед тем как перейти к их рассмотрению коснемся основ термодинамики, физики и химии, лишь в тех моментах, которые сложились в понятные для нас представления о строении материи и законах природы.

Все объекты макромира подчинены закону сохранения энергии [14], а фактически первому началу термодинамики: $Q = \Delta U + A$, устанавливающему равновесие между переданной термодинамической системе количества теплоты или энергии ($Q$), совершаемой ею работой ($A$) и изменением ($\Delta U$) ее внутренней энергии. Принципы химической термодинамики могут быть приложимы к живым системам лишь при использовании понятий и методов *термодинамики неравновесных процессов*, позволяющих определить потоки энергии и вещества для открытых, а значит *живых систем*, с учетом скоростей хими-

ческих реакций [15]. Но эти четкие, прекрасные в своей простоте и понимании законы и принципы напрочь отказываются работать в мире электронов, протонов и других элементарных частиц.

К началу XXI века вместе с античастицами известно более 300 элементарных частиц, а тщательное их изучение позволило выявить некоторые общие свойства. Так основными характеристиками *элементарных частиц* считают их *массу покоя* и *элементарный заряд*. Суммарная масса всех частиц, образующих молекулу, атом или ядро, является массой данного микрообъекта, если её уменьшить на величину дефекта массы. Дефект массы прямо пропорционален энергии, которую нужно затратить, чтобы расщепить микрообъект на элементарные частицы. Электрический заряд атома или его ядра равен *сумме зарядов* составляющих его частиц.

*Спин* (от англ. spin – вращение; момент количества движения микрочастицы) является важной характеристикой как элементарной частицы, так и квантовой величины, которая не имеет аналогов в классической механике и электродинамике. Это такое же неотъемлемое свойство элементарной частицы, как заряд или масса. Его можно объяснить как *момент импульса* элементарной частицы, который не связан с её движением и не зависит от внешних условий. Он определяет структуру уровней энергии и в живых системах в целом, и во взаимодействии лекарств и ксенобиотиков с биомишенями, в частности.




**NB!** Для элементарных частиц действует не закон сохранения энергии, а, прежде всего, выполняется *закон сохранения электрического заряда*: при любом взаимном превращении частиц алгебраические суммы электрических зарядов исходных и конечных частиц равны. Все точки в пространстве физически равноправны, что позволяет считать пространство однородным.

Следствием является закон сохранения момента импульса, который определяется изотропностью пространства, то есть физического равноправия всех направлений. В микромире осуществляется четыре типа фундаментальных взаимодействий: *гравитационное взаимодействие; электромагнитное взаимодействие; слабое взаимодействие*, которое охватывает процессы, происходящие с участием нейтрино или антинейтрино; *сильное взаимодействие*, включающее связи протонов и нейтронов в ядре.

Физика элементарных частиц наглядно доказала, что далеко не все физические процессы укладываются в рамки классической электромагнитной модели. Две частицы *нейтрон* и *позитрон* выявили невозможность объяснения физических явлений исключительно электромагнитными и гравитационными взаимодействиями. Стабильность

электронов, протонов и фотонов — это исключение в природе элементарных частиц. Остальные *элементарные частицы* произвольно или в результате столкновений *превращаются в другие частицы*, запрещаемые законами сохранения.

Термодинамическое равновесие, его состояние и процессы перехода между этими состояниями базируются на трех основных начал термодинамики *неравновесных* процессов. Количественное изучение неравновесных процессов, их скоростей в зависимости от внешних условий, воплощается в уравнениях баланса массы, импульса, энергии, энтропии для элементарных объемов системы. Эти уравнения исследуются совместно с уравнениями рассматриваемых процессов [5, 7, 17].

**NB!** Существует немало попыток построения математических моделей термодинамического описания интеракции лекарств, ксенобиотиков и любых иных лигандов во взаимодействии с рецептором. Эти процессы протекают на субмолекулярном, атомарном и субатомарном уровнях, а значит распределяются по различным энергетическим состояниям, описываемым в определенном приближении уравнениями классической термодинамики и *термодинамики неравновесных систем*.

Это огромное поле для математического моделирования в фармакологии и токсикологии, даже если и не в высоконаучных, то, по меньшей мере, в обучающих целях. Прежде чем рассмотреть пример математического моделирования *лиганд-рецепторных* отношений биомишеней и молекул лекарств и ксенобиотиков, напомним некоторые определения.



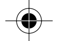
Некоторые молекулы газов состоят из одного или нескольких атомов (например, аргон и инертные газы). Известны молекулы, состоящие из миллионов атомов, — ДНК, РНК, белки. Теория о молекулярном строении определяет молекулу как мельчайшую частицу вещества, обладающую всеми его химическими свойствами. Латинское слово *moles* означает массу, а суффикс — *cula* имеет уменьшительное значение, поэтому слово «молекула» дословно переводится как «маленькая масса».

В качестве единицы массы вещества принимают единицу, называемую моль. Моль — это масса вещества, выраженная в граммах, число которых равно его молекулярной массе. Например, 1 моль этилового спирта — это 46 г спирта, так как его молекулярная масса равна 46.

В силу закона действующих масс удобнее оперировать именно молями, потому что вещества реагируют между собой в количествах, пропорциональных молям. Дело в том, что моль любого вещества содержит вполне определенное, постоянное для всех веществ количество молекул. Число молекул в моле равно $6{,}02 \cdot 10^{23}$. Это так называемое число Авогадро.



Рассмотрим подходы к математическому моделированию термодинамических процессов мольных взаимоотношений лигандов (лекарства и ксенобиотики) и рецепторов при разных константах равновесия [12, 13, 20]. Хотя они построены без учета кинетики и биотрансформации веществ, тем не менее, основываются на электронных, термодинамических и квантово-химических основах механизма действия, фармакологической активности и селективности лекарственных веществ [1]. Если лекарственное вещество образует со всеми биологическими мишенями комплексы, то эти состояния описываются термодинамической величиной ΔG – свободной энергией Гиббса. Набор возможных состояний лекарств и ксенобиотиков в организме с различной энергией и энергия взаимодействия зависят от природы лекарств и ксенобиотиков, биологических мишеней и среды.



$$\begin{Bmatrix} N_0 \\ N_1 \\ \vdots \\ N_i \end{Bmatrix} \begin{Bmatrix} \Delta G_0 \\ \Delta G_1 \\ \vdots \\ \Delta G_i \end{Bmatrix} \overset{K = e^{-\frac{\Delta G}{RT}}}{\Longrightarrow} \begin{Bmatrix} n_0 \\ n_1 \\ \vdots \\ n_i \end{Bmatrix} \underset{Q_i = \frac{A_i}{\sum A_j}}{\overset{A_i = \frac{n_i}{N_i}}{\Longrightarrow}} \begin{Bmatrix} A_0 \\ A_1 \\ \vdots \\ A_i \end{Bmatrix} \begin{Bmatrix} Q_0 \\ Q_1 \\ \vdots \\ Q_i \end{Bmatrix} \qquad (3.17)$$



Активность лигандов в отношении данной биологической мишени можно определить количественно по степени воздействия на молекулы мишеней $A_i = n_i / N_i$, где $N_i$ – общее количество биологических мишеней, а $n_i$ – число образованных комплексов с этими биологическими мишенями, то есть число измененных биологических мишеней [1].

Селективность можно описать отношением активности препарата по отношению к данной мишени к общей сумме всех активностей с конкурентными мишенями $Q_i = \frac{A_i}{\sum A_j}$.

Зная энергетику этих состояний и используя термодинамический закон распределения, по этим состояниям $K = e^{-\frac{\Delta G}{RT}}$ можно количественно рассчитать $n_i$ – число молекул лекарственных средств в каждом состоянии и вычислить активности и селективности отдельно по отношению ко всем возможным биологическим мишеням. Процесс образования комплексов можно описать с помощью константы равновесия:

$$\underset{L}{(L-\sum n_j)} \; + \; \underset{B}{(N_i - n_i)} \; \overset{K_i}{=} \; \underset{LB}{n_i} \qquad K_i = \frac{n_i}{(L - \Sigma n_j)\cdot(N_i - n_i)} \qquad (3.18)$$

С учетом $A_i = n_i / N_i$ ; $n_i = A_i \cdot N_i$ :

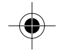
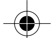
$$K_i = \frac{A_i}{(L - \sum A_j n_j) \cdot (1 - A_i)} = \frac{A_i}{L_{эф} \cdot (1 - A_i)}, \tag{3.19}$$

где $L$ – исходное число молекул вещества: $L_{эф} = L - \sum A_j N_j$ – число молекул, находящихся в исходном сольватированном состоянии.

Тогда нахождение активностей и $L_{эф}$ сводится к решению системы уравнений:

$$\begin{cases} A_i = \dfrac{K_i \cdot L_{эф}}{1 + K_i \cdot L_{эф}} \\ L_{эф} = L - \sum A_j N_j \end{cases} \Rightarrow \begin{Bmatrix} A_i \\ L_{эф} \end{Bmatrix} \tag{3.20}$$

Авторами [1, 13, 20] с помощью программы аналитической алгебры MAXIMA, было найдено решение этой системы для случая одной, двух и трех конкурентных биологических мишеней. Уже для трех мишеней аналитическое выражение для активности содержит около $10^6$ символов, поэтому для систем с большим числом конкурентных мишеней необходимо применять численные методы.

Аналитическое выражение для активности с одной биомишенью, без побочных действий, имеет вид:

$$A = \frac{1 + L \cdot K + K \cdot N - \sqrt{(1 + N \cdot K + K \cdot L)^2 - 4 \cdot N \cdot K^2 \cdot L}}{2N \cdot K} \tag{3.21}$$

График этой функции для различных констант равновесия $K$ при близких мольных соотношениях $L/N$ приведен на рис. 3.5.

Константы равновесия для кривых: $K_1 = 10^{-8}$, $K_2 = 10^{-7}$, $K_3 = 10^{-6}$, $K_4 = 10^{-5}$, $K_5 = 1$. Рассмотрим более подробно графики этих зависимостей. Кривая 1 соответствует веществу с низким аффинитетом к данной биологической мишени, вещество обладает очень широким диапазоном действия, а средние эффективные дозы

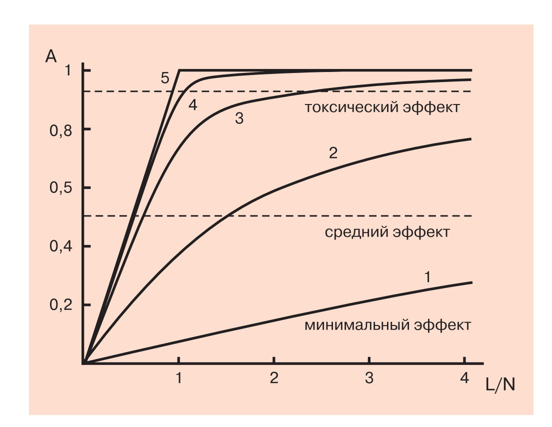



Рис. 3.5. Зависимость активности от мольного соотношения мишеней и молекул лекарств и ксенобиотиков при различных константах равновесия [1]: $K_1 = 10^{-8}$, $K_2 = 10^{-7}$, $K_3 = 10^{-6}$, $K_4 = 10^{-5}$, $K_5 = 1$

очень велики. Повышение дозы способствует проявлению токсических эффектов. Вторая и третья кривые соответствуют хорошему лекарственному веществу с достаточно широким интервалом действия и относительно малой величиной средней эффективной дозы. Кривая 5 соответствует высокоактивному веществу с $K > 1$. Это вещество обладает значительным фармакологическим эффектом, но имеет узкий интервал эффективных доз, расширение которого определяет токсичность. Подобная кривая характерна для сильных ядов. Кривая 4 еще близка к уравнению (3.21), но этот случай граничный, так как токсическая доза все еще достаточно близка к средней эффективной, и такой препарат может классифицироваться как высокоэффективное лекарство или ксенобиотик.

При $K > 1$ в соответствии с уравнением (3.21) веществу находиться в водной среде термодинамически и энергетически не оправдано. Поэтому вода перестает выполнять роль сильного буфера, накапливающего молекулы и снижающего токсичность вещества, поскольку количество молекул воды примерно в 1000 раз больше, чем количество молекул других веществ.




Представленые на рис. 3.5 графики построены для одной комплиментарной мишени и характерны исключительно для высокоселективных веществ [1]. Данная модель не учитывает вторую по емкости и значимости белковую буферную систему, включающую транспортные и конструкционные белки, взаимодействия с которыми влияют на эффекты лекарств. Учет таких буферных систем в значительной степени изменил бы характер кривых зависимости доза–активность и, в конечном итоге, дал бы более полное приближение математической модели к реальной ситуации фармакологического эксперимента.

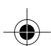
**NB!** Интуитивно понимая, что все биологические процессы – это взаимодействие элементарных частиц и именно с помощью электронов молекулы объединяются в высокоорганизованные структуры, сохраняющие балансы массы, импульса, энергии и энтропии для элементарных объемов системы, мы в экспериментах практически не учитываем эти процессы в моделировании системных функций.

Надо ли и, главное, возможно ли учесть такие аспекты обеспечения жизнедеятельности? Ведь именно этот вопрос определяет необходимость построения биологических моделей сложнейших и совершенных биологических реакций в терминах энергетики элементарных частиц и их связи и взаимодействий. Известно, что существует три типа превращений энергии: превращение энергии электрона в энергию связи; реакции переноса групп (обмен энергетических связей); выполнение работы. При этом выполнение работы, то есть исполнение функций, явля-

ется переходом энергии связи в энергию электрона [5, 14, 15]. По-видимому, мы многое поймем, когда сможем представить эти процессы на уровне элементарных частиц, энергетики АТФ, изменения скользящих нитей миофибрилл, сокращения мышцы, выполнения работы в соответствии с психофизиологическими установками в виде модели четвертого, пятого или иного порядка. Возможно, тогда мы придем к пониманию спин-орбитальных взаимоотношений частиц, зависящих от величин и взаимной ориентации их спинового и орбитального моментов, обусловливающих тонкую структуру уровней энергии живых систем.

## Энергия связи или энергия переноса

Мы были вынуждены напомнить о характеристиках, превращениях и взаимодействии элементарных частиц потому, что в биомоделях *четвертого порядка* на первое место выдвигается не структурная или функциональная компоненты, а *энергетическая составляющая*, которая с ними не коррелирует, а зачастую и не связана впрямую. Электронное окружение молекул имеет в биоэнергетике особое значение, пока мало понятное современной науке. В любом научном описании стыдливо опускается один нюанс — переход от принципов квантовой механики субатомных единиц к межмолекулярным взаимоотношениям в биологических процессах. И это не лукавство ученых. Попросту отсутствует адекватная научная база для исследования и логико-математического (реального, а не спекулятивного) аппарата описания этих процессов и оптимального моделирования.




В то же время все прекрасно понимают, что атом — это система электронов, стабилизируемая ядром, а молекулы — это атомы, удерживаемые вместе поделенными электронами.

**NB!** *Биологические реакции* представляют собой *реакции электронов*, то есть вся энергетика живых систем — это всего лишь энергетика *субатомных частиц*. И это не просто подмена понятий. Горячая крышка на чайнике выглядит так же, как холодная. На глаз это так, но на ощупь... Не советую.

Говоря о квантово-электродинамических моделях четвертого и более высоких порядков, мы рассматриваем прежде всего их *энергетическую составляющую*, то есть объектом становится не крышка чайника, а ее теплоемкость или количество тепла, или... все что угодно, но отражающее внутренние процессы энергопреобразования.

В этих моделях *отсутствует*, как уже нами подчеркивалось, один из основополагающих законов жизни — *закон неаддитивности*. Одна частица плюс еще одна частица, соединенные наугад, — это всего лишь

две частицы: 1 + 1 = 2; система аддитивна (в фармакологии такой вид интеракции веществ называется *аддитивным синергизмом*). Но если две частицы объединить каким-то определенным образом, то возникает нечто новое, большее чем их простая сумма: 1 + 1 > 2 (если при интерактивном синергизме результирующий эффект превышает сумму эффектов каждого из веществ, то фармакологи называют это *потенцированием*). Это важнейшее уравнение биомедицины. Оно справедливо для всех объектов — от самых простых до самых сложных. Если один электрон и одно ядро объединить соответствующим образом, то возникнет атом водорода, который являет собой нечто большее, чем просто ядро и просто электрон. Когда атомы объединяются в молекулу, эта молекула будет чем-то *качественно новым*, что уже нельзя описать только лишь на языке атомов.

В качестве иллюстрации к биомоделированию *четвертого порядка* обратимся к оригинальным суждениям лауреата Нобелевской премии Альберта Сент-Дьёрди [5, 14, 15] о соотношении ионизационного *потенциала* и реакционной способности *электронов*. Всем исследователям известен парадокс, состоящий в том, что энергия и реакционная способность электрона обратно пропорциональны его ионизационному потенциалу, то есть чем ниже ионизационный потенциал, тем выше энергия и реакционная способность, и наоборот.




В начале третьего тысячелетия нет предпосылок выделять неделимые или самые элементарные кирпичики природных параметров. Главное при построении модели — цель исследования, учет важнейших факторов и отбрасывание несущественных. Поэтому любая модель *неполна*, поскольку не тождественна абсолютно объекту-оригиналу.

Заложенная изначально неполнота модели исключает ее *идеальную адекватность* оригиналу. Для чего же нужна квантово-электродинамическая модель? В общем, требования к ней те же, что и к моделям иных порядков, но как бы более заострены на выяснении понятий, лежащих за горизонтом наших взглядов на механизмы функционирования нашего организма. Итак, модель четвертого порядка необходима для понимания:

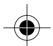
- ✓ *энергетической структуры* конкретного объекта, законов развития, взаимодействия элементарных частиц при выполнении тех или иных функций, а также в процессе саморазвития и взаимодействия с внешней средой;
- ✓ *принципов управления*, диагностики и лечения в живых объектах и процессах на уровне ядерных сил, взаимодействия и превращения элементарных частиц;

✓ *путей прогнозирования* прямых и косвенных последствий реализации различных способов и форм воздействия на сильные и слабые квантово-механические связи и их взаимодействие с гравитационными и электромагнитными процессами в организме человека и животных.

**NB!** Парадоксальность ситуации заключается в том, что все биологические реакции, обеспечивающие существование жизни на планете Земля, укладываются в диапазон от 11,3 до 12,6 электрон-вольт, то есть границы Жизни составляют 1,3 эВ.

Для этого диапазона предлагается ввести иное масштабирование, выделив некую энергетическую шкалу биопотенциалов, выраженных в электрон-вольтах. Пока нам знакома лишь одна – белково-нуклеиново-водная форма жизни. Сотрудники нью-йоркского университета предложили еще пять, пока не найденных, но вполне возможных. Пофантазируем для разрядки. Итак, предлагается, естественно, лишь в качестве дискуссии, рассмотреть помимо нашей, земной формы жизни, еще минимум пять: термофаги, лавобы, водоробы, плазмоиды и радиобы.

*Термофаги* могут жить в самых различных средах, но предпочтительно в океанах и атмосферах ближних к звездам планет. Питаются термической энергией.



*Лавобы* представляют форму жизни на кремниевой основе, которая может встречаться на очень горячих планетах, в озерах расплавленной лавы, но в остальном весьма похожа на нашу.

*Водоробы* противоположны лавобам и существуют на очень холодных планетах в океанах жидкого метана, а живут за счет энергии, высвобождающейся при распаде метана на составляющие его углерод и водород.

*Плазмоиды* живут непосредственно в атмосфере звезды, а их тело состоит из сгустка определенным образом заряженной материи и существует за счет потребления энергии магнитного поля звезды.

*Радиобы* имеют ареал обитания в межзвездных облаках и пылевых туманностях и состоят из атомных образований, находящихся в разных состояниях возбуждения, питаются различными видами излучений.

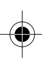
Возможно, что эти представления, лежащие в плоскости фантастики, пока трудно приложимы к современным проблемам естествознания. Однако они важны для пытливого ума уже тем, что заполняют весь диапазон шкалы А.Сент-Дьерди от ноля до 14 эВ (рис. 3.6). С другой стороны, интересно задуматься, а какие фармакологические принципы там должны были действовать, если представители цивилизации водоробов или лавобов вдруг заболеют и какие лекарства им понадо-



бятся? Неплохой сюжет для фантастического романа или тема для докторской диссертации. Принося извинения читателям, тем не менее прошу позволения еще на одно отвлечение. Дело в том, что являясь много лет экспертом в Высшей аттестационной комиссии страны, я насмотрелся на некоторые диссертации типа «профилактики диареи на Луне», в сравнении с которыми тема: «Сравнительная фармакология плазмоидов и радиобов» не является столь уж фантастичной.

В живых системах электроны имеют минимальную энергию, если они связаны с кислородом в молекуле воды. Вода обладает наименьшей энергией и самым высоким ионизационным потенциалом (12,56 эВ).

По-видимому, А. Сент-Дьёрди удалось заглянуть в сейф Творца, когда в качестве рабочей гипотезы он предложил четко разграничить понятия *энергии связи* и *энергии электрона* и различия между ними.



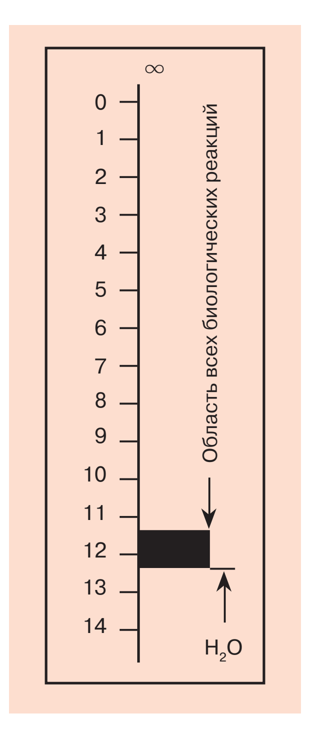



Рис. 3.6. Диапазон всего живого на Земле (выраженный в электрон-вольтах) невелик, но в него укладываются все биологические процессы [5]



**NB!** В приложении к фармакологии, биохимии и, в целом, к кинетике живых систем энергия электрона – это высокий биопотенциал отдельного электрона, энергия связи – это общая энергия электронов, образующих эту связь, в системе которых происходит взаимодействие лигандов, в том числе и лекарств.

Обозначим высокоэнергетическую связь символом η, а энергию электрона обозначим символом ε. В таком случае процесс окислительного и фотосинтетического фосфолирирования можно было бы кратко записать в виде:

$$\eta \sim \varepsilon. \qquad (3.22)$$

Поскольку жизнь — это превращение энергии, например химической в механическую, электрическую или осмотическую, а её поставляет АТФ, то энергия высокоэнергетической связи должна перейти в энергию электрона *e*:

$$h \sim e^{e}, \qquad (3.23)$$

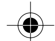
причем эта реакция обратима и способна обеспечивать системы, производящие ту или иную работу P:

$$e^{e} \leftrightarrow h \sim P \qquad (3.24)$$

Таким образом, можно описать *энергию переноса* в виде превращения энергии электрона в *энергию связи* реакции переноса групп, в которых одна высокоэнергетическая связь обменивается на другие эндергонические связи и выполнение работы.

Реакция *переноса заряда* идентифицируется, и если это σ-электрон, то мы говорим о доноре или акцепторе σ-электронов. В η-электронах донором является неподеленная электронная пара атома азота или кислорода. Вакантная орбиталь в этом случае называется ν-акцептором. Перенос заряда особенно легко протекает между молекулами, обладающими развитой системой π-электронов и плоской конфигурацией, допускающей максимальное сближение молекул. В присутствии таких развитых систем π-электронов перенос заряда может осуществляться и с одного атома, электронная плотность которого особенно высока, а дырку затем может занять электрон из общего фонда π-электронов.

Одна и та же молекула может быть поочередно или одновременно и *донором* и *акцептором*, если она содержит одновременно занятую орбиталь. Акцептор и донор — это не два различных типа молекул, а лишь различный характер действия, хотя доминирующими в реакциях данной молекулы могут быть либо высшая занятая, либо низшая незанятая орбитали, в результате чего молекула будет как хорошим акцептором, так и неплохим донором. Реакции переноса заряда можно записать в виде образования комплекса с переносом заряда и диссоциацией:




$$R + S = RS = R^{O}S^{E} = R^{O} + S^{E}\,. \qquad (3.25)$$

И всё же для описания электронных процессов язык классического моделирования недостаточен и неточен. Более точно процесс образования комплекса с переносом заряда записывается на языке волновой механики следующим образом [19, 20]:

$$\psi N \approx \alpha\psi\,(RS) + \delta\psi\,(R^{O}\,S^{E}), \qquad (3.26)$$

где N — основное состояние, ψ — волновая функция, а коэффициенты α и δ — доли электрона, принимающие участие в реакции.

Для возбужденного состояния * (слабый перенос заряда) можно записать уравнение:

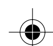
$$\psi E \approx \delta^{*}\,(RS) - \alpha^{*}\,(R^{O}\,S^{E})\,. \qquad (3.27)$$

Донорно-акцепторные отношения трактуются исследователями по-разному. Так если для биолога кислота — это $H^{+}$–ионы, а основание $OH^{-}$–ионы, то для химика кислотой является соединение, спо-

собное принимать электроны, а основанием — способное отдавать их. В этом случае кислотно-щелочное равновесие есть не что иное, как перенос заряда. Тогда доноры представляются основаниями, а акцепторы — кислотами.

Эволюция биосистем обеспечивает своеобразный изоляционизм, то есть обеспечение регулируемыми потоками энергии, информации, питания, связи, направленными на сохранение и поддержание внутреннего баланса энергии и энтропии организма. Однако единым энергетическим и информационным пространством для всего живого на Земле является *водная среда*, квантово-электродинамические параметры которой располагаются в *диапазоне 12,56 эВ*. Расшифровка механизмов когерентных доменов существенно изменила наши представления о магнито- и электродинамических процессах в биологических системах и дало толчок принципиально новым направлениям исследований.

## Квантовая электродинамика в диапазоне 12,56 эВ




Квантовая электродинамика (QED), один из самых сложных разделов теоретической физики, быстро развивалась в XX веке. Это – наука о взаимодействии материальных частиц и фотонов – квантов электромагнитного поля. До сравнительно недавнего времени она исследовала в основном взаимодействие элементарных частиц (фотонов, электронов, протонов, нейтронов, позитронов, нейтрино и др.) между собой и вакуумом. Несмотря на некоторую необычность постулатов и выводов QED, она надежно оправдала себя в теоретической и прикладной ядерной физике. Основной вклад в развитие этой науки внесли Дирак, Фейнман, Ландау, Ферми и многие другие замечательные физики XX века. В течение последнего десятилетия, благодаря трудам выдающегося итальянского физика Джулиано Препарата [12], на первый план выдвинулось новое направление QED – квантовая электродинамика конденсированной материи (QED CM), предметом исследования которой являются процессы конденсации материи: переход от пара к жидкой среде и переход от жидкой среды к плотной.

Изображенные на рис. 3.7 состояния наблюдаются в естественных природных процессах, но в квантово-электродинамических процессах их легче изучать под воздействием магнитных полей или лазерного излучения. Аналогичные явления можно наблюдать при воздействии фармакологических аспектов, о чем мы скажем далее.

Из разнообразных жидких сред особое внимание было уделено воде, так как ее вязкость, диффузия инородных молекул, зависимость плот-

ности от температуры, а также происхождение практически всех ее электрических констант до развития QED CM представляли собой комплекс загадок, необъяснимых с точки зрения теоретической физики. Открывшееся понимание этих явлений дало новые и далеко идущие перспективы в решении разнообразных медико-биологических проблем. Детальный вывод основных уравнений QED CM и аккуратное решение их позволили выявить особую далекую от однородности микроструктуру жидкой фазы воды. Согласно QED CM, вода самоорганизуется в шарообразные так называемые *домены когерентности*, размеры которых составляют от долей микрона до нескольких микрон [23, 24].

**NB!** В таких доменах миллионы молекул воды осциллируют с одной и той же частотой и в одной и той же фазе с генерируемым этим доменом электромагнитным полем.

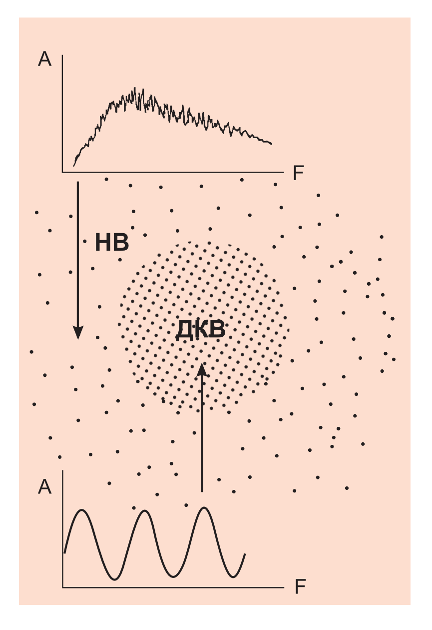
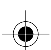



Рис. 3.7. Гипотетическая схема распределения молекул воды в когерентных (ДКВ) и некогерентных (НВ) состояниях. На графиках представлены спектры некогерентных (вверху) состояний и спектр доменов когерентности (внизу) молекул воды

В свою очередь, оно поддерживает *когерентные колебания молекул* в этом домене. Такие образования соответствуют состояниям с минимальной энергией и очень устойчивы.

Пространство между доменами когерентности заполнено множеством молекул воды, находящихся в обычном *некогерентном состоянии*, колебания которых никак не связаны друг с другом. При повышении температуры размеры доменов когерентности уменьшаются, а объем некогерентного окружения возрастает (рис. 3.8).

**NB!** В пределах домена когерентности свойства воды резко отличаются от свойств обычной воды: вязкость среды и декрементность колебаний снижены на много порядков, диффузионное распространение молекул происходит практически моментально.

При определенных температурах наблюдаются признаки сверхтекучести, когерентные колебания чувствительны к действию сверхсла-

бых электромагнитных полей низкой частоты. Все это имеет место при температурах, близких к комнатной.

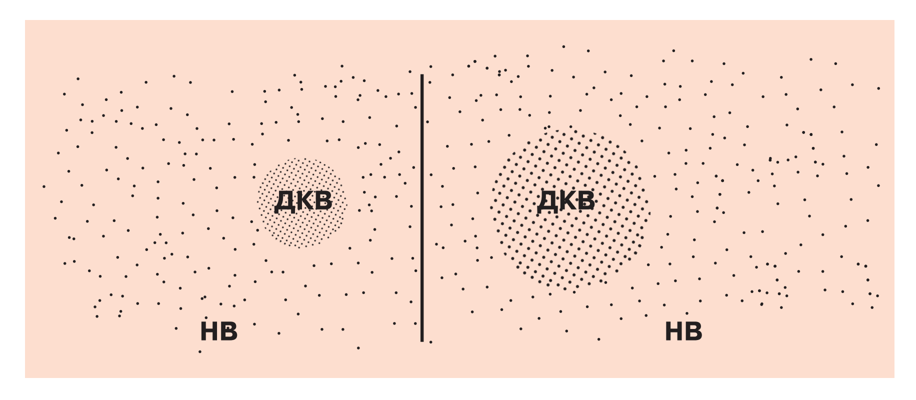
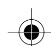



Рис. 3.8. При нагревании, а также под воздействием некоторых физических, химических и фармакологических агентов диаметр доменов когерентности молекул воды существенно уменьшается (слева). При охлаждении и воздействии иных физических факторов и фармакологических средств домены когерентности существенно увеличиваются в размерах (справа). В любом случае диаметр доменов $H_2O$ колеблется в диапазоне от долей микрона до 1,5 мкм




Рассматривая два компонента воды — когерентный и некогерентный, QED CM впервые теоретически получила все электрические константы воды, близкие к экспериментально замеренным, и теоретически вывела зависимость плотности воды от температуры, близкую к реальной [12]. Чрезвычайно быстрая диффузия лигандов на большие расстояния всегда была необъяснимой и была одной из серьезных проблем молекулярной биологии. QED CM решила и этот вопрос. И, наконец, она открыла возможности понимания механизмов биологического действия слабых и сверхслабых электромагнитных полей, применяющихся в исследовательских и медицинских целях.

В том, что концепция когерентности или некогерентности молекул воды, изменения размеров доменов, а значит их квантово-электродинамических параметров, является не просто абстрактно-логическим построением, а имеет конкретно-прикладное значение для оценки кинетики биохимических процессов и фармакологических свойств химических соединений, можно убедиться на основе экспериментальных данных, полученных нашими сотрудниками [6, 22].

Комбинированные постоянные и переменные магнитные поля являются причиной быстрых изменений в ионном текущем потоке через водные растворы аминокислот, в частности глутаминовой кислоты (глутамата), когда частота переменного поля равна частоте цик-

лотрона (рис. 3.9). Текущий пик равен 20–30% от основного прямого потока. Этот пик наблюдается при низком размахе в переменном магнитном поле частотой от 1 до 10 Гц. Только один резонансный пик наблюдался в данном частотном диапазоне. Частота, соответствующая пику, прямо пропорциональна постоянному магнитному полю. Вы-

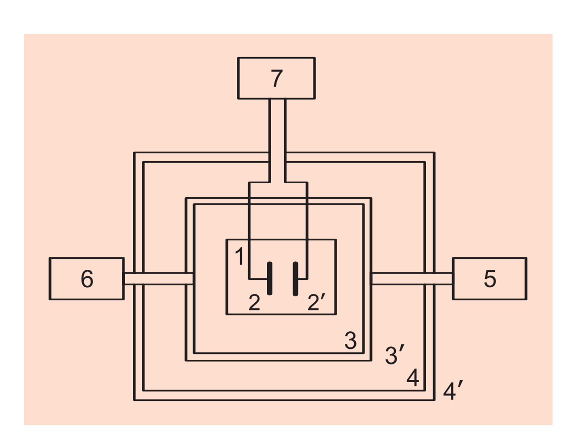
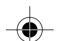



Рис. 3.9 Экспериментальная установка. 1 – кювета с раствором, 2 – электроды, 3 – катушка, 4 – магнитный экран пермаллоя, 5 – источник напряжения, 6 – генератор синусных волн, 7 – измерительный блок: стабилизатор напряжения, измеритель, записывающее устройство [22]




шеназванный эффект возрастает только на очень небольших амплитудах переменных полей в диапазоне от 0,02 до 0,08 мкТ (рис. 3.10, 3.11).

Известно, что глутаматы являются нейротрасмиттерами для центральной нервной системы. Логично предположить, что совместное воздействие постоянного и переменного магнитных полей, в дополнение к местным электрическим полям в синаптических узлах, может влиять на функционирование медиаторов центральной нервной системы. Изменения в геомагнитных полях во время магнитных бурь показывают широкий диапазон спектров с различными амплитудами изменяющихся компонент. Измерены флуктуации в геомагнитных полях, которые показали существование компонент в низкочастотном диапазоне, сравнимых с полями, ис-

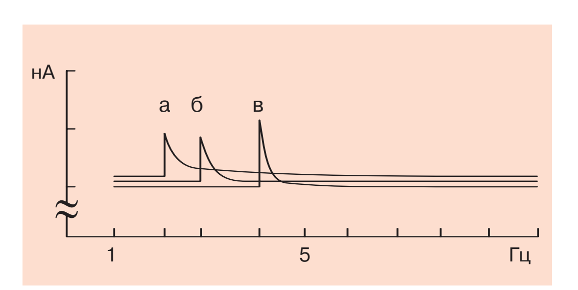



Рис. 3.10 Поток ионов в растворе глутаминовой кислоты как функция частоты переменного магнитного поля для различных значений постоянного магнитного поля. По оси *x* – частота переменного магнитного поля (Гц), по оси *y* – поток ионов (нА). Амплитуда переменного магнитного поля равна 0,025 мкТ; постоянное магнитное поле а: $B_0$ = 20 мкТ; б: $B_0$ = 30 мкТ; в: $B_0$ = 40 мкТ

пользованными в эксперименте. Таким образом, осцилляции, корреспондированные в частоты и амплитуды, могут помочь найти эти компоненты, которые, взаимодействуя с компонентами постоянного геомагнитного поля, могут влиять на ЦНС и другие жизненно важные системы организма [22].

**NB!** Воздействие фармакологических средств и физиологически-активных веществ (ФАВ) проявляется и в крайне низких дозах. Эти эффекты не вписываются в представления классической теории лиганд-рецепторного взаимодействия. Это противоречие связано с тем, что ФАВ активно взаимодействуют и меняют квантово-электродинамические свойства воды.

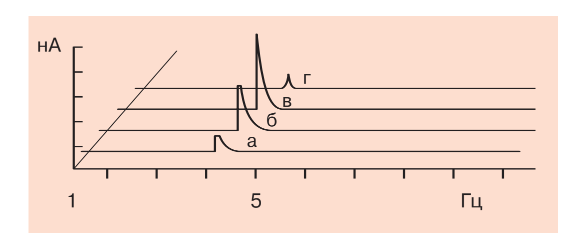
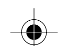



Рис. 3.11. Поток ионов в растворе глутаминовой кислоты как функция частоты переменного магнитного поля для различных значений амплитуды переменного магнитного поля. По оси *x* – частота переменного магнитного поля (Гц), по оси *y* – поток ионов (нА). Постоянное магнитное поле $B_0$ = 40 мкТ; амплитуда переменного магнитного поля а: B = 0,01 мкТ; б: $B_0$ = 0,02мкТ; в: $B_0$ = 0,04мкТ; г: B= 0,08 мкТ




В связи с этим была предпринята попытка объяснить механизм действия ФАВ в сверхмалых дозах путем рассмотрения системы «вода-ФАВ» с учетом изменений, происходящих со структурой воды под влиянием сверхмалых доз (СМД) феназепама [6].

Установлено, что избирательное анксиолитическое и умеренное противосудорожное действие феназепама проявляется в СМД = $10^{-10}$... $10^{-11}$ моль/кг, но *без побочных эффектов*. Методом молекулярного рассеяния света (спектрофлуориметр Shimadzu RF-540 (Япония) под углом 90° к направлению исходной световой волны длиной 560 нм) выявлен значительный пик аномального рассеяния с концентрацией $10^{-10}$ М, то есть примерно в том же диапазоне, где проявляется и биологический эффект СМД этого препарата.

С использованием полимергидратного комплекса (поли-N-капролактам-вода) в качестве детектора изменения состояния водной среды выявлен аналогичный эффект, проявляющийся в значительном изменении температуры фазового перехода полимергидратного комплекса. Влияние феназепама на структуру воды также выявлено при оценке скорости диффузии молекул красителя (нейтральный красный) через диализную мембрану. В результате систематических исследований установлено значительное увеличение скорости диффузии в растворах феназепама с концентрациями $10^{-10}$ – $10^{-11}$ М [6].

На основании полученных экспериментальных данных [6] можно предположить, что в основе фармакологического действия феназепама лежит его способность оказывать влияние на соотношение когерентной и некогерентной части водной среды в области бенздиазепиновых рецепторов. Полученные результаты демонстрируют, что изменения квантово-электродинамических свойств воды являются первичной мишенью для действия сверхнизких концентраций ФАВ. Подобные исследования способствуют созданию новых моделей и методов количественной оценки ФАВ в биопробах, а также ориентируют на создание принципиально новых моделей в фармако- и токсикокинетических исследованиях.

## Электронное давление и энергоресурсы аффинитета

Логическим продолжением изложенных результатов является рассмотрение квантово-электродинамических процессов в более сложных системах. В частности это касается акцепторно-донорных связей в лиганд-рецепторных взаимоотношениях. Начнем, казалось бы, с простейших, пептидных связей. Так каждая пептидная связь содержит две электронно-активные группы –CO и NH. Сама пептидная связь существует в нескольких резонансных формах. Акцепторно-донорные свойства этих форм до конца не изучены. Можно ожидать, что свойства этих форм неодинаковы, и поэтому другие доноры и акцепторы должны оказывать существенное влияние на стабильность изомерных форм пептидной связи. В то же время сами эти формы должны активно влиять на акцепторно-донорные свойства. Атом серы может быть не только акцептором или донором электронов, но и катализатором-переносчиком неподеленной пары электронов азота и кислорода к группам SH группы S-S. В белках S-атом цистеина отделен от полипептидной цепи «насыщенным» углеродным атомом (всего четыре связи одинарные). Электроны атома серы изолированы от цепи. Однако SH – группа может присоединяться к пептидной цепи, образуя тиозольное кольцо, в результате чего электронная структура SH – группы цистеина сливается с электронной структурой пептидной цепи.




**NB!** Из этих данных становится понятно, что подход к моделированию на основе стерических представлений о природе белков, а пептидных связей – как их статистических элементов, отражает лишь поверхностные свойства и признаки, а не их сущность.

Мы вернемся к более детальному рассмотрению сущности донорно-акцепторных отношений в живых системах и их энергообеспечения. Рассмотрим случай взаимодействия лекарств с рецепторными

структурами или биомишенями с точки зрения термодинамических процессов. Беря за основу модель (рис. 3.12) изменения энергетических состояний двух веществ (A, C), взаимодействующих с рецепторными зонами (B1, B2, B3) [1, 17, 20], мы напомним основной закон Природы, согласно которому энергия не возникает из ничего и не исчезает, она может только переходить из одной формы в другую. У Природы не бывает лишней или ненужной энергии. Этот постулат предопределяет связь аффинности лекарств и энергетических состояний биомишеней. Обратимся к одному из описанных примеров математического моделирования фармакологических эффектов для случая нескольких конкретных биомишеней или биоподсистем [1].

Для случая нескольких конкурентных мишеней могут наблюдаться более сложные закономерности, которые влияют на наблюдаемые фармакологические эффекты. Интересным случаем проявления математических эффектов является следующий пример [1].

На рис. 3.12 показаны: $B_1$ — необходимая биологическая подсистема, воздействие на которую мы наблюдаем как основной фармакологический эффект; $B_2$ — подсистема, воздействие на которую не проявляется в виде фармакологического эффекта (например транспортные, конструкционные белки); $B_3$ — другие подсистемы. Вещество A воздействует на $B_1$ и $B_2$, но аффинитет к $B_2$ выше (это состояние ниже по энергии), значит большая часть вещества A будет в комплексе с $B_2$.

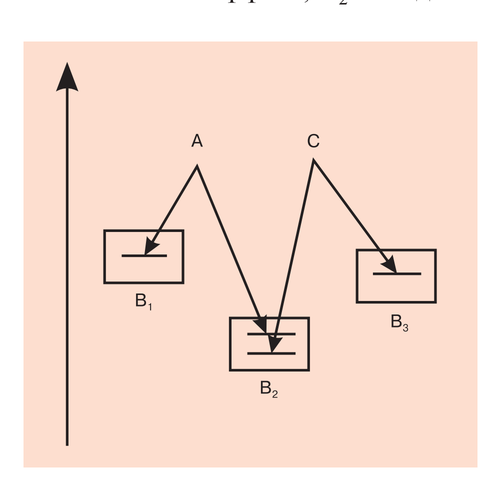



Рис. 3.12. Диаграмма энергетических состояний веществ A и C с различными биологическими мишенями ($B_1$, $B_2$, $B_3$ – биологические подсистемы, A и C – действующие вещества) [1]





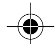
Под действием вещества C, имеющего более высокий аффинитет к $B_2$, оно будет вытеснять вещество A из комплекса $AB_2$. Высвободившаяся часть вещества A будет образовывать комплекс $AB_1$ и таким образом вещество C будет усиливать основное фармакологическое действие вещества A. Отсюда следует, что хотя само вещество C не вызывает этого фармакологического эффекта, оно усиливает действие лекарственного вещества A.

В общем виде состояние лекарственного вещества в организме, то есть распределение его по различным энергетическим состояниям, влияет на функционирование организма следующим образом:

Термодинамический спектр вещества $\Delta G_i$ в отношении биологического субстрата позволяет с помощью уравнений $f_T(\Delta G_i, N_i)$ вычислить активности $A_i$. Активности вещества в отношении различных биологических субстратов в свою очередь с помощью биологических закономерностей $f_A(A_i, X_i)$ позволяют определить многие наблюдаемые фармакологические эффекты $Ph_i$, то есть фармакологический спектр вещества. В общем, обнаруженные теоретически или экспериментально физико-химические ($\Delta G_i$), математические ($f_T$), биологические ($f_{\text{Б}}$) эффекты и зависимости имеют свое отражение в наблюдаемых фармакологических закономерностях [1].

$$\Delta G_i \overset{f_T(\Delta G_i,\ N_i)}{\Rightarrow} A_i \overset{f_{\text{Б}}(A_i,\ X_i)}{\Rightarrow} Ph_i . \qquad (3.28)$$

Итак, мы еще раз вернулись к проблеме энергии связи как разнице между энергией связанной системы элементов и суммарной энергией этих элементов в свободном состоянии. Естественно, модель была бы полнее, если бы мы учли параметры энергии активации, то есть того минимума энергии вещества, которое запустит реакцию. Но на то она и модель, чтобы упростить понимание процесса, а не превратить его в гору формул.




К сожалению, мы еще очень мало знаем о квантовых механизмах биологических процессов. Мы, конечно же, понимаем, что все процессы взаимодействия лекарств и ксенобиотиков с рецепторами осуществляются на квантово-химическом уровне и подчиняются законам квантовой электродинамики, но отсутствие адекватных методов анализа и описания сдерживает прогресс перспективного биомоделирования в фармакологии и токсикологии.

**NB!** Существующие попытки построения биомоделей в контексте квантовой электродинамики пока также далеки от аналогий типа изоморфизма, как изоморфные изображения человека в прямом и кривом зеркале.

Безусловным является лишь то, что донорно-акцепторные взаимоотношения в живой клетке протекают иначе, чем в иных химических системах. Как установлено, клетка избыточно богата донорами [10, 15].

Основные химические элементы, из которых построена клетка, — это C, N, H, O и S. Число способов, при помощи которых эти атомы могут быть соединены, ограничено. Атом азота $NH_2$ — группы амино-

кислот может отдавать электроны своей неподеленной пары *хлоранилу*. Эти же электроны могут принимать кислород и рибофлавин. Первичные амины – более сильные доноры по сравнению со вторичными, и в ряду этиламин-диметиламин-триметиламин донорная способность убывает. Но в то же время, α-аминокислоты или амины кислот – более сильные доноры, чем даже этиламин. У кислорода тоже есть пара неподеленных электронов, и поэтому он может быть сильным донором [15].

Атом S имеет неподеленную пару электронов и поэтому он является хорошим донором даже в составе дисульфидной группы S-S. Донорной активности этого атома благоприятствует его способность к конформации. Итак, в клетке имеется богатый источник лабильных электронов.

Благодаря своей системе π-электронов CO-группа может вести себя и как акцептор кетоидного π-электрона. Альдегидный карбонил – более слабый акцептор, чем кетонный; в водном растворе альдегид R-HCO существует главным образом в виде гидрата. Поскольку CO–группа способна быть и акцептором π-электронов, её роль в установлении донорно-акцепторного равновесия в клетке, вероятно, очень велика. То же относится и к CS-группе. Таким образом, живая клетка богата донорами, но бедна акцепторами электронов [14].




**NB!** Резюмируя изложенное, можно сказать, что энергоресурсом для жизни служат электроны или, точнее, энергия, полученная ими в процессе фотосинтеза от фотонов. Источниками лабильных электронов является неподеленные электронные пары азота, кислорода и серы.

Такими электронами могут быть и электроны, активированные в процессах обмена. Главным акцептором является карбонил, активность которого может повыситься за счет увеличения фонда π-электронов.

Процессы жизнедеятельности в большей степени предопределены изменениями донорно-акцепторного равновесия, то есть определенного соотношения между высшими заполненными и низшими незаполненными орбиталями, иными словами – сдвигом в соотношении потенциалов ионизации и величин электронного сродства. Сдвиг равновесия в пользу доноров означает увеличение концентрации высокоактивных электронов, своего рода *электронное давление* [14]. Электронное сопряжение, которое возникает в результате перекрывания орбиталей, участвующих в образовании межмолекулярных и внутримолекулярных связей, должно, очевидно, сообщать подвижность активным электронам, что способствует вовлечению *воды* в процессы белковых преобразований.

**NB!** Механизм электронного сопряжения, вне всякого сомнения, вовлечен в процессы изменения аффинитета между лекарствами и ксенобиотиками, с одной стороны, и рецепторами человека и животных-моделей – с другой.

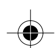
Попытки математического описания и моделирования триплет-синглетных связей в живых организмах потерпели фиаско. Биомодели *четвертого порядка* скорее относятся к будущему медико-биологической науки, способной объединить квантовую электродинамику, биологию и новую математику. Пока же эти построения целесообразно осуществлять в рамках биолого-математических описаний и математических моделей третьего порядка и в гибридных моделях до тех пор, пока не родится новая математика для познания сути жизни.

Вполне естественно желание многих исследователей, математиков и философов попытаться заглянуть в сейф Творца. Дай им Бог удачи, чтобы дверца чуть приоткрылась, и одной тайной Природы стало меньше. Папе Пию XII принадлежат слова: «Подлинная наука обнаруживает Бога за каждой открытой ею дверью». Поразительное представление *дуальности* в безграничности мира и бесконечности научного поиска. В нашем случае это тем более характерно, что к изучению биомедицинских проблем и процессов микромира живых систем мы только-только приближаемся, а Бог внимательно следит за нашими скромными попытками.




## Литература


1. *Бондарев А.А., Смирнов И.В., Удут В.В.* Уравнение состояния лекарственного вещества в организме // *Биомедицина, №2, с.71-74, 2006.*
2. *Каркищенко Н.Н.* Фармакология системной деятельности мозга. – *Ростовское книжное изд-во, 152 с. 1975.*
3. *Каркищенко Н.Н.* О возможности экстраполяции преклинических психофармакологических исследований на человека // *V симпозиум по клинич. фармакологии, Венгрия, 93, 1980.*
4. *Ляпунов А.М.* Общая задача об устойчивости движения. – *М.: Гостехиздат, 1950.*
5. *Сент-Дьёрди А.* Биоэлектроника. Исследование в области клеточной регуляции, защитных механизмов и рака. – *М.:Мир, 1971.*
6. *Шеньшин А.И., Жиров А.А., Назаров Г.В., Злобин В.А.* Влияние сверхнизких концентраций феназепама на структуру воды // *Биомедицина, № 3, с. 134, 2006.*
7. *Эшби У.Р.* Конструкция мозга. – *М.: Мир, 411 с. 1964.*
8. *Davidian M., Giltinan D.M.* Nonlinear models for repeated measurement data. – *NY, 2005.*

9. *Del Giudice E., Fleischmann M., Preparata G., Talpo G.* On the “unreasonable” effects of ELF magnetic field upon a system of ions // *Bioelectromagnetics, 23, pp. 522–530. 2002.*
10. *Liboff A.R.* Geomagnetic cyclotron resonance in living cells // *J. Biol. Phys., 9, pp. 99-102. 1985.*
11. *Pazur A.* Characterisation of weak magnetic field effects in an aqueous glutamic acid solution by nonlinear dielectric spectroscopy and voltammetry // *Biomagnetic Res. Technol., 2: 8. 2004.*
12. *Preparata G.* QED Coherence in matter. *New York: World Scientific. 1995.*
13. *Senn S.* Statistical issues in drug development. *N.Y., 1997.*
14. *Szent-Gyorgyi A.* Bioenergetics. *Academic Press, New York, 1957.*
15. *Szent-Gyorgyi A.* Introduction to a submolecular biology. *Academic Press, New York, 1960.*
16. *Testa A., Cordelli E., Stronati L. et al.* Evaluation of genotoxic effect of low level 50 Hz magnetic fields on human blood cells using different cytogenetic assays // *Bioelectromagnetics, 25, pp. 613-619, 2004.*
17. *Tunali E.T., Tarn T.-J.* New results for identifiability of nonlinear systems // *IEEE Trans. Autom. Control, vol. AC-32., 2, pp. 146-154, 2005.*
18. *Voeikov V.L.* New science of consciousness // *In: Proceedings of the 3rd International Multi-Conference: Information Society IS ”2000 Science of Consciousness”, Slovenia, pp. 1-8, 2000.*


19. *Voeikov V.L.* Reactive oxygen species in living systems biochemistry // *Biol. Forum, vol.94, pp.193-214, 2001.*
20. *Zashke E.L.* Modeling of prisiolodic wave pattern in pharmacology // *J. Clinical and Exp. Pharm., vol. 21, 9, pp. 426-439, 2007.*
21. *Zhadin M., Barnes F.* Frequency and amplitude windows at combined action of DC and low frequency AC magnetic fields on ion thermal motion in a macromolecule: Theoretical analysis // *Bioelectromagnetics, 26, pp. 323-330. 2005.*
22. *Zhadin M., Giuliani L.* Some problems in modern bioelectromagnetics // *Electromagnetic Biology and Medicine, 25, pp. 227-243. 2006.*
23. *Zhadin M.N., Deryugina O.N., Pisachenko T.M.* Influence of combined DC and AC magnetic fields on rat behavior // *Bioelectromagnetics, 20, pp. 377-386. 1999.*
24. *Zhadin M.N., Novikov V.V., Barnes F.S., Pergola N.F.* Combined action of static and alternating magnetic fields on ionic current in aqueous glutamic acid solution // *Bioelectromagnetics, 19, pp. 41-45, 1998.*